

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 277 589

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 74 24202

(54) Amino-alcools portant un substituant tricyclique, leurs sels non toxiques et procédé pour leur préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/645; C 07 C 93/06; C 07 D 311/90;
313/12, 335/20.

(22) Date de dépôt 11 juillet 1975, à 15 h 46 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 6 du 6-2-1976.

(71) Déposant : BOEHRINGER MANNHEIM G.M.B.H., résidant en République Fédérale d'Allemagne.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

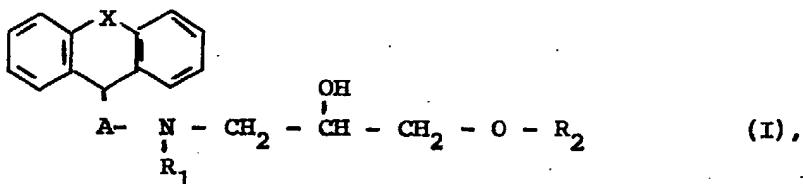
(74) Mandataire : Armengaud Athé, 21, boulevard Poissonnière, 75002 Paris.

La demande de brevet allemand publiée avant examen n° 1.568.145 a pour objet des amino-alcools portant un substituant tricyclique présentant une importante activité cardiaque et sur la circulation; dans cette demande seuls les composés dans lesquels le groupe 5 aminogène porte un atome d'hydrogène libre ont été décrits individuellement.

On a maintenant trouvé qu'un groupe particulier de ces amino-alcools portant un substituant tricyclique, dans lesquels l'atome d'azote du groupe aminogène porte un groupe alcoyle en tant que 10 troisième substituant, présente des propriétés très avantageuses, en particulier en ce qui concerne la durée de leur activité.

Par conséquent, la présente invention est relative à des amino-alcools portant un substituant tricyclique de formule générale I :

15



20 dans laquelle :

X est un groupe éthylène ou vinylène, un atome d'oxygène ou de soufre, ou bien un groupe oxaméthylène,

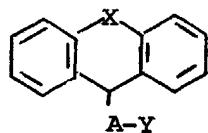
A est une chaîne alcoyle, droite ou ramifiée ayant de 2 à 5 atomes de carbone

25 R_1 est un reste alcoyle inférieur ayant de 1 à 3 atomes de carbone et

R_2 est un reste phényle éventuellement hydrogéné, ainsi que leurs sels physiologiquement compatibles.

30 L'invention concerne également un procédé pour la préparation des composés de formule I, des préparations pharmaceutiques ayant une teneur en composés de formule I ou en leurs sels physiologiquement compatibles, ainsi que l'application des composés de formule I et de leurs sels physiologiquement compatibles pour la préparation de médicaments ayant une activité cardiaque et sur la circulation.

35 Le procédé de l'invention pour la préparation des composés de formule I et de leurs sels physiologiquement compatibles est caractérisé en ce que l'on fait réagir de façon en soi connue des composés de formule générale II :



(II),

5 avec des composés de formule générale III



dans laquelle A, X et R_2 ont la signification donnée ci-dessus, tandis que chaque fois l'un des restes Y ou Z est un groupe réactif et l'autre est

le groupe $-\text{NH}-\text{R}_1$, dans lequel R_1 a la signification donnée ci-dessus et R_3 est un atome d'hydrogène ou forme en combinaison avec Z un trait de valence,

et ensuite on transforme éventuellement les composés obtenus de 15 façon connue en soi en leurs sels physiologiquement compatibles.

On peut obtenir la transformation des composés de formules II et III par simple échauffement des composants, en travaillant, si l'on désire, en présence d'un solvant inerte à point d'ébullition élevé. Dans le cas où l'on utilise à la place des époxydes de formule III les hydrines halogénées correspondantes, il est utile d'ajouter des bases pour lier l'hydronium halogéné libéré (par exemple un excès de l'amine correspondante de formule II).

En tant que restes réactifs Y et Z des formules II et III on peut choisir parmi les atomes d'halogène et les groupes mésyloxy 25 et tosyloxy.

On peut transformer les produits de réaction basiques à l'aide d'un acide organique ou minéral, de manière connue en leurs sels physiologiquement compatibles correspondants. Des acides minéraux appropriés sont par exemple les acides halogéno-hydriques, sulfurique, phosphorique et des acides organiques qui conviennent sont par exemple les acides acétique, lactique, maléique, fumarique, tartrique et citrique.

Les nouvelles substances de l'invention de formule I et leurs sels peuvent être appliqués sous forme solide ou liquide par voie 35 entérale ou parentérale. Comme milieu injectable on préfère de l'eau contenant les additifs habituels pour les solutions injectables tels que stabilisants, uniseurs ou tampons. On cite à titre d'exemple les tampons au tartrate ou au citrate, l'éthanol, les formateurs de complexe (tels les acides éthylénediamine té-40 traacétiques et leurs sels non toxiques), des polymères à haut poids

moléculaire (tel le polyoxyde d'éthylène) pour la régulation de la viscosité. Des supports solides sont par exemple l'amidon, le lactose, la mannite, la méthylcellulose, le talc, des acides siliciques hautement dispersés, des acides gras à poids moléculaire élevé (tel l'acide stéarique) la gélatine, l'agar-agar, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, des graisses animales et végétales, des polymères solides à haut poids moléculaire (tels les polyéthylèneglycols); les préparations destinées à l'application orale peuvent le cas échéant contenir des agents édulcorants et pour améliorer le goût.

L'invention sera décrite plus en détail dans les exemples non limitatifs ci-après.

Exemples

Le N-méthyl N-[2-(6,11-dihydro-dibenz [b,e] oxépine-11-yl) éthyl]-

15 1-amino 3-phénoxypropanol-2

Procédé A

On chauffe à reflux pendant six heures 27,15 g de 1-phénoxy 2-hydroxy 3-méthylaminopropane (0,15 mole) avec 47,7 g de 11-mésyloxyéthyl-6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine (0,15 mole) dans 150 ml 20 de dioxane en présence de 21,9 g d'éthyldiisopropylamine (0,17 mole). Ensuite on évapore jusqu'à siccité sous vide, on reprend le résidu dans de l'éther avec addition d'un peu d'ester acétique, on secoue deux fois avec de l'eau, on sépare la couche organique et on la concentre sous vide. Le résidu se compose de 44,6 g (74 % 25 de la théorie) du produit final presque pur à la chromatographie, que l'on reprend dans 50 ml d'alcool. On ajoute une solution alcoolique d'acide fumrique et on dilue avec de l'éther. On laisse reposer le mélange pendant une nuit et ensuite on peut essorer le précipité. On obtient le fumarate du N-méthyl N-[2-(6,11-dihydro-30 dibenz[b,e]oxépine-11-yl) éthyl] 1-amino 3-phénoxypropanol-2 avec un rendement/28,9 g (40,9 % de la théorie) et un point de fusion entre 131 et 132°C.

Après recristallisation dans l'isopropanol avec addition d'un peu d'éther le point de fusion ne varie plus.

35 On obtient les produits de départ de la manière suivante :

l'acide 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yl-acétique

On chauffe à reflux pendant 8 heures, 30 g de 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-ylacetonitrile (0,128 mole) dans 300 ml d'alcool avec 40 g d'hydroxyde de sodium et 40 ml d'eau. Ensuite on 40 concentre à haut degré sous vide, on reprend le résidu dans de l'eau

et on extrait avec de l'éther.

On acidifie la phase aqueuse et on essore le précipité. Après séchage on obtient 30 g (92,5 % de la théorie) du produit recherché; F : 114 - 115°C.

5 le 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-ylacétate d'éthyle

On chauffe à reflux pendant 4 heures 29 g de l'acide indiqué ci-dessus dans 200 ml d'acide chlorhydrique alcoolique. Ensuite on concentre et obtient l'ester désiré avec un rendement brut de 31,1 g (96,6 % de la théorie). Après distillation sous vide poussé 10 il reste 27,4 g (85,1 % de la théorie). Eb_{0,1} : 170 à 173°C.

le 6,11-dihydro-dibenz [b,e]oxépine-11-yléthanol

On ajoute goutte à goutte 27 g de l'ester ci-dessus décrit (0,096 mole) en refroidissant à une suspension de 3,8 g d'hydrure de lithium et d'aluminium (0,1 mole) dans 300 ml d'éther. Ensuite 15 on agite pendant deux heures à la température ambiante, on décompose par addition d'une solution saturée de NaCl, on essore les hydroxydes et on concentre le filtrat. Le résidu est composé de 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yléthanol pratiquement pur. Rendement 22,4 g (97,5% de la théorie). On distille 10 g de ce 20 produit sous vide poussé. Eb_{0,2} : 158 à 159°C. Rendement : 9,0 g.

la 11-mésyloxyéthyl 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine

On ajoute à 22 g de 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yléthanol (0,092 mole) dans 75 ml de pyridine à 0°C, 23,5 ml de sulfochlorure de méthane (0,3 mole). On agite ensuite pendant 30 minutes à 0°C, 25 60 minutes à température ambiante et on verse ensuite le mélange réactionnel sur de la glace. On extrait avec de l'éther, on sécoue la phase d'éther avec de l'acide chlorhydrique dilué et avec de l'eau et on sèche la couche organique et on la concentre. On obtient le mésylate recherché avec un rendement brut de 28,1 g 30 (96,6 % de la théorie). Un échantillon que l'on triture avec de la ligroine montre un F: 64 à 66°C.

le 1-phénoxy 2-hydroxy 3-méthylaminopropane

On chauffe 50 g d'éther phénylglycidique (0,333 mole) dans 250 ml de tétrahydrofurane (saturé avec de la méthylamine) dans 35 une autoclave pendant 4 heures à 100°C. Ensuite on distille le tétrahydrofurane et on obtient un résidu d'environ 60 g (rendement presque 100 %). Après distillation sous vide poussé on obtient le composé recherché. Eb_{0,2} : 120 à 125°C. Rendement 47,4 (78,57 % de la théorie).

Procédé B

On chauffe 4 g de 11-méthylaminoéthyl 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine (0,0158 mole) et 2,6 g d'éther phénylglycidique (0,0173 mole) pendant 4 heures à 120°C, on dissout le mélange réactionnel 5 après refroidissement dans de l'alcool et on ajoute une solution alcoolique d'acide fumrique. Après addition d'un peu d'éther il se cristallise 5,0 g de fumarate du N-méthyl N-[2-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yl)éthyl] 1-amino 3-phénoxypropanol-2 (68,6 % de la théorie). F. : 131 à 132°C.

10 Après une recristallisation dans un mélange isopropanol/éther le point de fusion reste stable.

On obtient les produits de départ de la manière suivante.

la 11-formylaminoéthyl 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine

On chauffe à reflux pendant 5 heures 23,9 g de 11-aminoéthyl 15 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine (0,1 mole) avec 80 ml de formiate d'éthyle après addition de 2 ml d'eau. Ensuite on évapore sous vide, on reprend le résidu dans l'éther que l'on secoue d'abord avec de l'acide chlorhydrique dilué et ensuite avec de l'eau. On concentre la couche organique après l'avoir séchée et on obtient 20 comme résidu 25,4 g du composé recherché (95,1 % de la théorie). La substance est pure en chromatographie et on peut l'utiliser pour d'autre préparation sous cette forme.

la 11-méthylaminoéthyl 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine

On soumet 25,0 g de 11-formylaminoéthyl 6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine (0,094 mole) à une réduction par 7,1 g d'hydrure de lithium et d'aluminium (0,187 mole) dans 500 ml d'éther absolu et 30 ml de tétrahydrofurane pendant 2 1/2 heures à la température ambiante et sous agitation. On laisse la préparation au repos pendant une nuit, et on ajoute une solution saturée de NaCl et on 30 essore la fraction organique.

On secoue la couche organique avec de l'acide chlorhydrique 1n, puis on rend alcaline la couche aqueuse acide. L'huile qui se sépare est isolée par extraction avec de l'éther. On obtient le produit recherché avec un rendement brut de 21,1 g (89,0% de la théorie). Après distillation sous vide poussé il reste 18,2 g (77 % de la théorie). Eb_{0,1}: 154 à 161°C.

On obtient de manière analogue (selon le procédé A ou B) :

Le N-méthyl N-[2-(xanthényl-9)éthyl]1-phénoxy 3-aminopropanol-2 par réaction de N-méthyl N-2-(xanthényl-9)éthylamine

40 [chlorhydrate : F 241 à 242°C; à partir de N-formyl N-2-(xanthényl-9)

éthylamine (F:120 à 121°C)] avec de l'éther phénylglycidique.
 Rendement : 48 % (de la théorie), F du chlorhydrate : 241 à 242°C.
Le N-méthyl N-[2-(thiaxanthényl-9)éthyl]1-phénoxy 3-aminopropanol-2
 par réaction de N-méthyl N-2-(thiaxanthényl-9)éthylamine
 5 [Eb_{0,05}:150 à 153°C; à partir de N-formyl N-2-(thiaxanthényl-9)
 éthylamine (F:92 - 94°C)] avec de l'éther phénylglycidique.
 Rendement : 76,7 %(de la théorie) F de l'oxalate : 121°C.
Le N-méthyl N-[2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-
 yl)éthyl]1-phénoxy 3-aminopropanol-2
 10 par réaction de 1-mésyloxy 2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclo-
 heptène-5-yl)éthane (F : 77 à 80°C) avec du 1-phénoxy 2-hydroxy
 3-méthylaminopropane.
 Rendement : 52%(de la théorie), F de l'oxalate : 130 à 132°C.
Le N-éthyl N-[1,1-diméthyl 2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclo-
 15 heptène-5-yl)éthyl]1-phénoxy 3-aminopropanol-2
 par réaction de N-éthyl N-1,1-diméthyl 2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo
 [a,d]cycloheptène-5-yl)éthylamine [Eb_{0,05} : 136 à 145°C; à partir
 de N-acétyl N-1,1-diméthyl 2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclo-
 heptène-5-yl)éthylamine (F : 139 à 142°C)] avec de l'éther phényl-
 20 glycidique.
 Rendement : 76,2 % (de la théorie). F du chlorhydrate 165 à 167°C.
Le N-méthyl N-[3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-
 yl)propyl]1-phénoxy 3-aminopropanol-2
 par réaction de 1-mésyloxy 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclo-
 25 heptène-5-yl)propane (F : 72 à 74°C) avec du 1-phénoxy 2-hydroxy
 3-méthylaminopropane.
 Rendement : 45,2 % (de la théorie); le composé est isolé sous la
 forme de citrate amorphe.
Le N-éthyl N-[2-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yl)éthyl]
 30 1-phénoxy 3-aminopropanol-2
 par réaction de 1-mésyloxy 2-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-
 yl)éthane (F : 64 à 66°C) avec du 1-phénoxy 2-hydroxy 3-éthylamino-
 propane.
 Rendement : 50 % (de la théorie) F de l'oxalate 127 à 128°C.
Le N-méthyl N-[3-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yl)propyl]
 35 1-phénoxy 3-aminopropanol-2
 par réaction de 1-mésyloxy 3-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-
 yl)propane (F:88 à 90°C) avec du 1-phénoxy 2-hydroxy 3-méthylamino-
 propane.
 40 Rendement 53 % (de la théorie) F de l'oxalate 100 à 103°C.

Le N-méthyl N-[2-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yl)propyl]

1-phénoxy 3-aminopropanol-2

par réaction de N-méthyl N-2-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine 11-yl)propylamine-1 [Eb_{0,05} : 158 à 160°C; à partir de N-formyl N-2-5 (6,11-dihydro-dibenz b,e oxépine-11-yl)propylamine-1 (produit huileux)] avec de l'éther phénylglycidique.

Rendement : 41,5 % (de la théorie) F de l'oxalate : 136 à 138°C.

Le N-méthyl N-[2-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yl)éthyl]

1-cyclohexyloxy 3-aminopropanol-2

10 par réaction de N-méthyl N-2-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yl)éthylamine (Eb_{0,1} : 154 à 161°C) avec de l'éther 1-cyclohexylglycidique.

Rendement : 64,5 % (de la théorie); le composé est isolé sous la forme d'oxalate amorphe.

15 Le N-méthyl N-[2-(5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-yl)éthyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2

par réaction de N-méthyl N-2-(5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-yl)éthylamine [Eb_{0,01} : 145 - 150°C; à partir de N-formyl N-2-(5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-yl)éthylamine (produit huileux)] avec

20 de l'éther phénylglycidique.

Rendement : 74,5 % (de la théorie) F de l'oxalate : 134 à 135°C.

Exposé pharmacologique

L'efficacité pharmacologique des composés de l'invention, notamment dans les domaines cardiaque et de la circulation a été 25 mesurée par augmentation du débit cardiaque. On a pris comme critère pour l'augmentation de l'apport sanguin aux organes l'augmentation du débit circulaire mesurée dans l'aorte de chiens non anesthésiés après l'administration orale d'un médicament approprié.

Les essais ont été réalisés sur des chiens non anesthésiés aux-30 quels on avait implanté de manière permanente des débitmètres électromagnétiques dans l'aorte ascendante. Le point zéro mécanique a été déterminé à l'aide de rabats étanches implantés de manière permanente, ou par l'ajustement précis d'une grille électronique simultanément dans le débitmètre électromagnétique. On a administré les composés 35 à essayer à l'animal à travers des tuyaux dans l'estomac. Tous les composés étaient dissous dans 10 ml d'eau distillée à laquelle on avait ajouté 5 % du "Lutrol 9" (oxyde de polyéthylène; PM-400).

Les composés suivants ont été utilisés dans les essais :

A - N-méthyl N-[2-(6,11-dihydrodibenz[b,e]oxépine-11-yléthyl]

40 1-amino 3-phénoxypropanol-2

B - N-méthyl N-[3-(6,11-dihydrodibenz[b,e]oxépine-11-yl)propyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2

C - N-éthyl N-[2-(6,11-dihydrodibenz[b,e]oxépine-11-yl)éthyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2

5 D - N-méthyl N-[2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-yl)éthyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2

E - N-éthyl N-[1,1-diméthyl 2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-yl)éthyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2

F - N-méthyl N-[3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-yl)propyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2

10 G - N-méthyl N-[2-(6,11-dihydrodibenz[b,e]oxépine-11-yl)propyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2

H - N-méthyl N-[2-(6,11-dihydrodibenz[b,e]oxépine-11-yl)éthyl] 1-cyclohexyloxy 3-aminopropanol-2

15 I - N-méthyl N-[2-(5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-yl)éthyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2

J - N-méthyl N-[2-(thiaxanthène-9-yl)éthyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2

K* - COMPLAMIN { xantinolnicotinate = 7-[2-hydroxy 3-(N-méthyl-
20 β-hydroxyéthylamino)propyl]théophylline }

L* - N-méthyl N-[2-(6,11-dihydrodibenz[b,e]oxépine-11-yl)éthyl] 1-(3-méthylphénoxy) 2-hydroxy 3-aminopropane

* Composés témoins

Les composés de l'invention manifestent des activités particulières dans les domaines cardiaque et de la circulation, et spécialement une stimulation de la circulation. Dans les essais on a employé la substance connue " COMPLAMIN " qui est la 7-[2-hydroxy 3-(N-méthyl β-hydroxyéthylamino)propyl]théophylline (nicotinate de xantinol, composé K) et le N-méthyl N-[2-(6,11-dihydrodibenz[b,e]oxépine-11-yl)éthyl] 1-(3-méthylphénoxy) 2-hydroxy 3-aminopropane (composé L) en tant que témoins.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant .
(Voir tableau page n° 9).

TABLEAU

Augmentation du débit cardiaque dans l'aorte de chiens non anesthésiés

5	Composé	Doses orales en mg/kg	Augmentation maximale du débit cardiaque en % comparé au contrôle (100%)
	K	25,0	110
	L	0,5	115
10	A	0,5	149
	B	0,5	140
10	C	0,5	167
	D	0,5	125
	E	0,5	137
	F	0,5	135
	G	0,5	128
15	H	0,5	123
	I	0,5	120
	J	0,5	133

Résultats

Le tableau montre que 25,0 mg/kg de nicotinate de xantinol (voie orale) produit une augmentation du débit cardiaque de 10 % (110 % par rapport à 100 % au contrôle). Ce résultat était reproduit au moment voulu de manière qu'il a valeur de témoin. Les nouveaux composés de l'invention ont été administrés à des dosages de 0,5 mg/kg, ce qui représente 1/50 de la dose de nicotinate de xantinol. Cela prouve pour les composés de l'invention une supériorité remarquable quant à l'effet obtenu, c'est-à-dire une augmentation du débit cardiaque par rapport au nicotinate de xantinol et cela s'est révélé valable pour tous les autres composés soumis à l'essai.

De plus, il est évident que tous les composés de l'invention sont plus efficaces que le N-méthyl N-[2-(6,11-dihydrodibenz[b,e]-oxépine-11-yl)éthyl]1-(3-méthylphénoxy) 2-hydroxy 3-aminopropane.

En résumé, on constate que les composés de l'invention, administrés en faibles doses (0,5 mg/kg, voie orale) provoque chez le chien non anesthésié une augmentation de la circulation périphérique dans les organes par une purge des dépôts de sang veineux, c'est-à-dire par une augmentation du débit cardiaque.

Ainsi qu'il a été indiqué ci-dessus les composés de l'invention sont utiles lorsqu'il s'agit de cas de traitement de malades du cœur accompagnées d'une circulation diminuée et on associe

ces substances actives avec un support pharmaceutique acceptable pour obtenir une forme appropriée à l'administration orale ou parentérale.

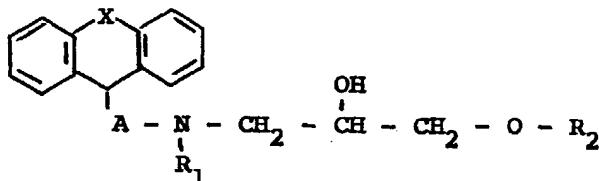
Le dosage des nouveaux composés de l'invention pour le traitement de cas comme cités ci-dessus dépend de l'âge, du poids et de la condition 5 du malade traité.

D'une manière générale on préfère pour l'administration orale aux adultes des dosages de 1 à 50 mg de substance active mélangée avec un diluant ou lubrifiant pharmaceutique approprié.

REVENDICATIONS

1 - Amino-alcools portant un substituant tricyclique de formule générale

5



dans laquelle

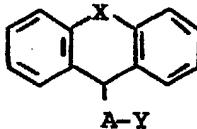
10 X est un groupe éthylène ou vinylène, un atome d'oxygène ou de soufre, ou bien un groupe oxaméthylène

A est une chaîne alcoylène, droite ou ramifiée ayant de 2 à 5 atomes de carbone

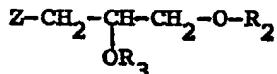
R₁ est un reste alcoyle inférieur ayant de 1 à 3 atomes de carbone
15 et

R₂ est un reste phényle éventuellement hydrogéné
ainsi que leurs sels physiologiquement compatibles.

2 - Procédé de préparation des composés définis dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir de façon en soi 20 connue, des composés de formule



25 avec des composés de formule générale



dans laquelle A, X et R₂ ont la signification donnée ci-dessus, tandis que chaque fois l'un des restes Y et Z est un groupe réactif et l'autre est le groupe -NH-R₁, dans lequel R₁ a la signification donnée ci-dessus et R₃ est un atome d'hydrogène ou forme en combinaison avec Z un trait de valence, et ensuite on transforme éventuellement les composés obtenus de façon connue en soi en leurs sels physiologiquement compatibles.

35 3 - Application des composés définis dans la revendication 1 pour la fabrication de médicament exerçant une action sur le cœur et la circulation.

4 - Préparations pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles ont une teneur en un ou plusieurs composés définis dans la revendication 1.

5 - N-méthyl N-[2-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yl)éthyl] 1-amino 3-phénoxypropanol-2;

6 - N-éthyl N-[1,1-diméthyl 2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-yl)éthyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2

5 7 - N-méthyl N-[3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-yl)propyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2.

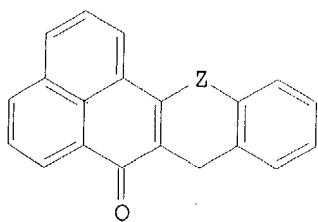
8 - N-éthyl N-[2-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yl)éthyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2.

9 - N-méthyl N-[3-(6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxépine-11-yl)propyl] 1-phénoxy 3-aminopropanol-2.

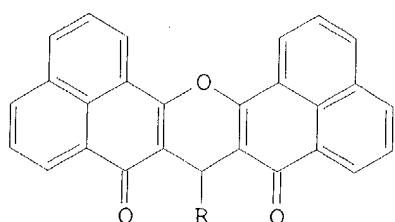
10

OTHER SOURCE(S):
GI

CASREACT 96:6529



I



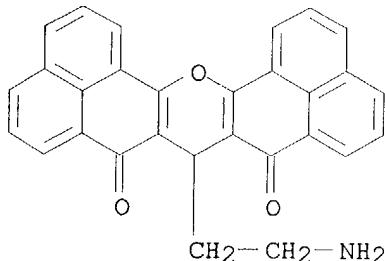
II

AB 3-Hydroxyphenalenone reacts with o-disubstituted benzenes (substituents: NH₂, OH, CH₂OH and SH), aliphatic and aromatic aldehydes to give various heterocyclic compds., e.g., I (Z = O, NH) and II (R = H, Me, aryl). These reactions resemble those of 1,3-cyclohexanediones in many respects.

IT 80090-01-3P

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(preparation of)

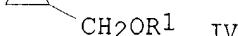
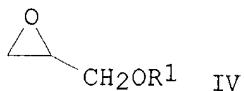
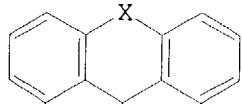
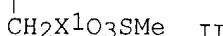
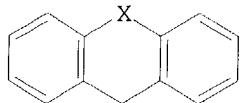
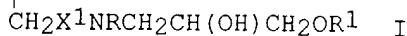
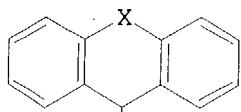
RN 80090-01-3 HCAPLUS

CN 7H, 8H, 9H-Dinaphtho[1,8-bc:1',8'-hi]xanthene-7,9-dione, 8-(2-aminoethyl)-
(9CI) (CA INDEX NAME)

L11 ANSWER 10 OF 17 HCAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN
 ACCESSION NUMBER: 1977:16562 HCAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 86:16562
 TITLE: Amino alcohols with a tricyclic substituent
 PATENT ASSIGNEE(S): Boehringer Mannheim G.m.b.H., Fed. Rep. Ger.
 SOURCE: Fr. Demande, 13 pp.
 CODEN: FRXXBL
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: French
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
FR 2277589	A1	19760206	FR 1974-24202	19740711
FR 2277589	B1	19781229		
PRIORITY APPLN. INFO.:			FR 1974-24202	19740711

GI



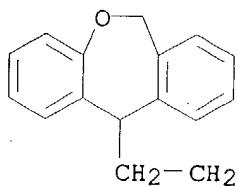
AB Aminopropanediols I ($\text{X} = \text{CH}_2\text{O}$, $\text{X}^1 = \text{CH}_2$, CH_2CH_2 , CHMe , $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{X} = \text{O}$, S , CH_2CH_2 , $\text{CH}:\text{CH}$, $\text{X}^1 = \text{CH}_2$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{X} = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{X}^1 = \text{CMe}_2$, $\text{R} = \text{Et}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{X} = \text{CH}_2\text{O}$, $\text{X}^1 = \text{CH}_2$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{X} = \text{CH}_2\text{O}$, $\text{X}^1 = \text{CH}_2$, $\text{R} = \text{Et}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{X} = \text{CH}_2\text{O}$, $\text{X}^1 = \text{CH}_2$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{cyclohexyl}$) were prepared by treating mesylates II with $\text{MeNHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OPh}$ or by treating the amines III with the glycidyl ethers IV. I at 0.5 mg/kg orally in dogs increased heart output by 20-67% over controls.

IT 21745-85-7

RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(formylation of)

RN 21745-85-7 HCPLUS

CN Dibenz[b,e]oxepin-11-ethanamine, 6,11-dihydro- (9CI) (CA INDEX NAME)



IT 7186-44-9P 55286-76-5P 55286-77-6P

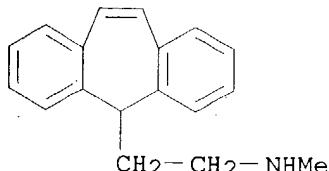
55286-79-8P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(preparation and reaction of, with phenyl glycidyl ether)

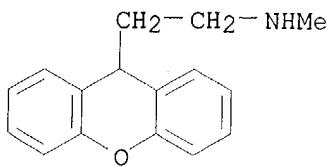
RN 7186-44-9 HCPLUS

CN 5H-Dibenzo[a,d]cycloheptene-5-ethanamine, N-methyl- (9CI) (CA INDEX NAME)

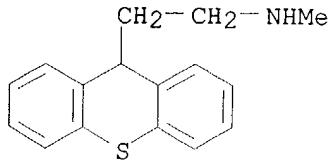


RN 55286-76-5 HCPLUS

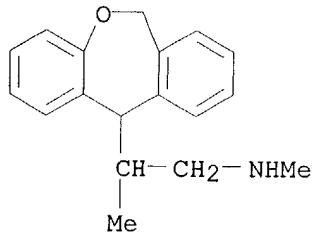
CN 9H-Xanthene-9-ethanamine, N-methyl- (9CI) (CA INDEX NAME)



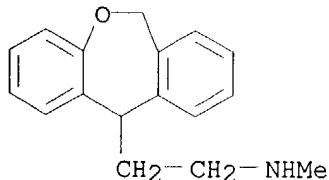
RN 55286-77-6 HCAPLUS
 CN 9H-Thioxanthene-9-ethanamine, N-methyl- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 55286-79-8 HCAPLUS
 CN Dibenz[b,e]oxepin-11-ethanamine, 6,11-dihydro- β -dimethyl- (9CI)
 (CA INDEX NAME)



IT 55286-60-7P
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT
 (Reactant or reagent)
 (preparation and reaction of, with phenylglycidyl ether)
 RN 55286-60-7 HCAPLUS
 CN Dibenz[b,e]oxepin-11-ethanamine, 6,11-dihydro-N-methyl- (9CI) (CA INDEX
 NAME)



IT 61257-18-9P
 RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
 (preparation of)
 RN 61257-18-9 HCAPLUS
 CN 9H-Xanthene-9-ethanamine, N-methyl-, hydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)